

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

22 juillet 2015

CLOPIXOL 10 mg, comprimé pelliculé
B/30 (CIP : 34009 369 541-6 8)
CLOPIXOL 25 mg, comprimé pelliculé
B/30 (CIP : 34009 369 543-9 7)
CLOPIXOL 2 POUR CENT, solution buvable en gouttes
1 flacon de 20 ml (CIP : 34009 329 479-8 0)
CLOPIXOL ACTION PROLONGEE 200 mg/1 ml, solution injectable IM
B/1 ampoule de 1 ml (CIP : 34009 329 480-6 2)

Laboratoires LUNDBECK SAS

DCI	Zuclopenthixol
Code ATC (2015)	N05AF05 (antipsychotiques)
Motif de l'examen	**Renouvellement de l'inscription**
Liste concernée	**Sécurité Sociale** (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	**« CLOPIXOL 10 mg et 25 mg comprimé, CLOPIXOL 2 % solution buvable** **- Etats psychotiques chroniques** **- Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques** **CLOPIXOL action prolongée 200 mg/1 ml solution injectable IM** **- Etats psychotiques chroniques** **- Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité »**

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 23/04/1987 Rectificatifs : 13/05/2011 et 14/12/2012 (cf. Annexe)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2013 N Système nerveux N05 Psycholeptiques N05A Antipsychotiques N05AF Dérivés du thioxanthène N05AF05 Zuclopenthixol

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 05/08/2010.

Dans son dernier avis de renouvellement du 7 novembre 2012, la Commission a considéré que le SMR de CLOPIXOL était important dans les états psychotiques chroniques et le traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques. Le SMR a été qualifié de modéré dans la prise en charge des troubles graves du comportement avec agitation et agressivité de l'enfant.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« CLOPIXOL 10 mg et 25 mg comprimé, CLOPIXOL 2 % solution buvable
- Etats psychotiques chroniques
- Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques

CLOPIXOL action prolongée 200 mg/1 ml solution injectable IM
- Etats psychotiques chroniques
- Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

◗ Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance : PSURs couvrant la période du 01/06/2010 au 31/05/2014.

◗ Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées concernant les rubriques 4.4 « mises et garde et précautions d'emploi », 4.6 « Grossesse et allaitement » et 4.8 « effets indésirables ». (cf. Annexe)

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2014), CLOPIXOL a fait l'objet de 48 361 prescriptions.
Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les états psychotiques chroniques, les états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques et les troubles graves du comportement avec agitation et agressivité de l'enfant et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.[1,2,3,4,5,6]
Depuis la dernière évaluation par la Commission du 7 novembre 2012, la place de CLOPIXOL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

---

[1] Buchanan RW et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. Schizophr Bull 2010;36(1):71-93.
[2] National Institute for Health and Clinical Excellence. Schizophrenia. Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care. London: NICE; 2009
[3] Falkai P et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: long-term treatment of schizophrenia. World J Biol Psychiatry 2006;7(1):5-40.
[4] Barnes T RE et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology J Psychopharmacol 2011; 25 567-620.
[5] Bailly D. et Mouren MC. Les prescriptions médicamenteuses en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française. 2007.
[6] D'Ambrogio T. et Speranza M. Approche psychopharmacologique des troubles du comportement chez l'enfant et l'adolescent. Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence. 2012 ;60:52-61.

05 Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 7 novembre 2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Etats psychotiques chroniques

- Les psychoses sont des pathologies graves et invalidantes dont les répercussions sociales et familiales sont importantes.
- Le zuclopenthixol entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.
- Les antipsychotiques indiqués dans le traitement des états psychotiques aigus et chroniques sont des alternatives.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CLOPIXOL, comprimé, solution buvable et solution injectable reste important dans les états psychotiques chroniques.

5.1.2 Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité chez l'enfant de plus de 3 ans

- Les troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité peuvent être associés à des troubles divers (déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, troubles des conduites et du trouble oppositionnel, troubles de l'humeur). Ils retentissent sur le fonctionnement global de l'enfant et ont des répercussions sociales et familiales importantes.
- Le zuclopenthixol entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est modéré.
- La prise en charge des troubles du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité est globale. Elle repose en première intention sur des mesures psychologiques, éducatives et sociales. Les antipsychotiques sont un traitement de seconde intention en cas d'inefficacité des mesures non médicamenteuses et en cas de danger pour l'enfant lui-même ou son entourage.
- Les antipsychotiques indiqués dans le traitement des troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité sont des alternatives.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CLOPIXOL, solution injectable reste modéré dans la prise en charge des troubles graves du comportement avec agitation et agressivité de l'enfant.

La Commission de la transparence a tenu compte du caractère très limité des données cliniques disponibles dans cette indication et d'une place mal définie des antipsychotiques dans la prise en charge des troubles graves du comportement avec agitation et agressivité de l'enfant.

5.1.3 Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques

- Les états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques représentent un danger pour le patient lui-même et son environnement.
- Le zuclopenthixol entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.
- Les antipsychotiques indiqués dans le traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques sont des alternatives.

Compte tenu de ces éléments, la Commission de la transparence considère que le service médical rendu par CLOPIXOL, comprimé et solution buvable reste important dans le traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

◗ Taux de remboursement proposé : 65 %

◗ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Tableau des modifications de RCP CLOPIXOL gamme (rubriques cliniques) depuis la dernière évaluation

Libellé précédent	Nouveau libellé
Rectificatif du 14/12/2012	
4.6. Grossesse et allaitement	
Grossesse Le maintien d'un bon équilibre psychique maternel est souhaitable tout au long de la grossesse pour éviter toute décompensation. Si une prise en charge médicamenteuse est nécessaire pour assurer cet équilibre, elle doit être instituée ou poursuivie à dose efficace tout au long de la grossesse. Les données animales n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. Les données cliniques sont insuffisantes pour conclure. ~~Compte tenu de ces données, il est préférable d'éviter d'utiliser le zuclopenthixol au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme. S'il s'avère indispensable de prescrire un traitement par le zuclopenthixol au cours de la grossesse et si le traitement est poursuivi en fin de grossesse, en particulier à fortes doses, la surveillance du nouveau-né tiendra compte du profil d'effets indésirables de la molécule. En effet, bien qu'aucun cas n'ait été décrit, le nouveau-né pourrait, en théorie, présenter notamment des signes atropiniques (tachycardie, hyperexcitabilité, retard à l'émission de méconium, distension abdominale), des signes extrapyramidaux (hypertonie, trémulations) et une sédation (voir Effets indésirables).~~ Allaitement L'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.	Grossesse Le maintien d'un bon équilibre psychique maternel est souhaitable tout au long de la grossesse pour éviter toute décompensation. Si une prise en charge médicamenteuse est nécessaire pour assurer cet équilibre, elle doit être instituée ou poursuivie à dose efficace tout au long de la grossesse. Les données animales n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. Les données cliniques sont insuffisantes pour conclure. Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont CLOPIXOL) pendant le troisième trimestre de la grossesse, présentent un risque d'événements indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en terme de sévérité et de durée après la naissance. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence anormale, détresse respiratoire, troubles de l'alimentation. En conséquence, il est préférable d'éviter d'utiliser le CLOPIXOL au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme. S'il s'avère indispensable de prescrire un traitement par le CLOPIXOL au cours de la grossesse, les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés. Allaitement L'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.
4.8. Effets indésirables	

La majorité des effets indésirables sont dose-dépendants. La fréquence et la sévérité de ces effets sont plus prononcées en début de traitement et s'estompent par la suite.

Des effets extrapyramidaux peuvent avoir lieu, surtout en début de traitement. Dans la plupart des cas, ces effets indésirables peuvent être contrôlés de façon satisfaisante en diminuant la posologie et/ou en administrant des antiparkinsoniens anticholinergiques.

L'utilisation d'antiparkinsoniens anticholinergiques n'est pas recommandée en prophylaxie de routine. Les médicaments antiparkinsoniens n'ont pas d'action sur les dyskinésies tardives et peuvent provoquer leur aggravation. Il est recommandé de diminuer la posologie ou, lorsque c'est possible, d'interrompre le traitement par le zuclopenthixol.

Les fréquences des effets indésirables ci-dessous sont indéterminées (ne peuvent être estimées sur la base des données disponibles issues des essais cliniques, des données de la littérature et des notifications spontanées).

Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucopénie, neutropénie, agranulocytose, thrombocytopénie.
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité, réactions anaphylactiques.
Affections endocriniennes	Hyperprolactinémie.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Augmentation ou diminution de l'appétit, hyperlipidémie, hyperglycémie, intolérance au glucose.
Affections psychiatriques	Apathie, confusion, diminution de la libido, insomnie, rêves anormaux, dépression, agitation, anxiété, nervosité.

La majorité des effets indésirables sont dose-dépendants. La fréquence et la sévérité de ces effets sont plus prononcées en début de traitement et s'estompent par la suite.

Des effets extrapyramidaux peuvent avoir lieu, surtout en début de traitement. Dans la plupart des cas, ces effets indésirables peuvent être contrôlés de façon satisfaisante en diminuant la posologie et/ou en administrant des antiparkinsoniens anticholinergiques.

L'utilisation d'antiparkinsoniens anticholinergiques n'est pas recommandée en prophylaxie de routine. Les médicaments antiparkinsoniens n'ont pas d'action sur les dyskinésies tardives et peuvent provoquer leur aggravation. Il est recommandé de diminuer la posologie ou, lorsque c'est possible, d'interrompre le traitement par le zuclopenthixol.

Les fréquences des effets indésirables ci-dessous sont indéterminées (ne peuvent être estimées sur la base des données disponibles issues des essais cliniques, des données de la littérature et des notifications spontanées).

Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucopénie, neutropénie, agranulocytose, thrombocytopénie.
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité, réactions anaphylactiques.
Affections endocriniennes	Hyperprolactinémie.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Augmentation ou diminution de l'appétit, hyperlipidémie, hyperglycémie, intolérance au glucose.
Affections psychiatriques	Apathie, confusion, diminution de la libido, insomnie, rêves anormaux, dépression, agitation, anxiété, nervosité.

Affections du système nerveux	Convulsion, akathisie, dyskinésie, dyskinésie tardive, dystonie, syndrome extrapyramidal ou parkinsonisme (à type de tremblements, hyperkinésie, hypokinésie, hypertonie, hyperréflexie), trouble de l'élocution, somnolence, syncope, sensation vertigineuse, troubles de la marche, ataxie, hypotonie, syndrome malin des neuroleptiques.
Affections oculaires	Crise oculogyre, trouble de l'accommodation, troubles visuels.
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige.
Affections cardiaques	Tachycardie ventriculaire, torsades de pointe, arrêt cardiaque, mort subite inexpliquée.
Affections vasculaires	Hypotension**,** thromboembolie veineuse (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée.
Affections gastro-intestinales	Hypersalivation, bouche sèche, douleurs abdominales, nausées, vomissement, diarrhée, constipation parfois opiniâtre.
Affections hépatobiliaires	Anomalie du bilan hépatique, ictère, hépatite.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit, hyperhidrose, éruption cutanée, à type de rash, érythème.
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Rigidité musculaire, torticolis, trismus, myalgie.
Affections du rein et des voies urinaires	Rétention urinaire, trouble de la miction.

Affections du système nerveux	Convulsion, akathisie, dyskinésie, dyskinésie tardive, dystonie, syndrome extrapyramidal ou parkinsonisme (à type de tremblements, hyperkinésie, hypokinésie, hypertonie, hyperréflexie), trouble de l'élocution, somnolence, syncope, sensation vertigineuse, troubles de la marche, ataxie, hypotonie, syndrome malin des neuroleptiques.
Affections oculaires	Crise oculogyre, trouble de l'accommodation, troubles visuels.
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige.
Affections cardiaques	Tachycardie ventriculaire, torsades de pointe, arrêt cardiaque, mort subite inexpliquée.
Affections vasculaires	Hypotension**,** thromboembolie veineuse (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée.
Affections gastro-intestinales	Hypersalivation, bouche sèche, douleurs abdominales, nausées, vomissement, diarrhée, constipation parfois opiniâtre.
Affections hépatobiliaires	Anomalie du bilan hépatique, ictère, hépatite.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit, hyperhidrose, éruption cutanée, à type de rash, érythème.
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Rigidité musculaire, torticolis, trismus, myalgie.
Affections du rein et des voies urinaires	Rétention urinaire, trouble de la miction.
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	Syndrome de sevrage néonatal (voir rubrique 4.6.)
Affections des organes de reproduction et du sein	Gynécomastie, galactorrhée, trouble de l'éjaculation, trouble de l'érection, priapisme, troubles de l'orgasme chez la femme, aménorrhée.

Affections des organes de reproduction et du sein	Gynécomastie, galactorrhée, trouble de l'éjaculation, trouble de l'érection, priapisme, troubles de l'orgasme chez la femme, aménorrhée.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Hypothermie, fièvre, asthénie, malaise, réaction au site d'injection.
Investigations	Prise ou perte de poids, allongement de l'espace QT, augmentation de la créatine phosphokinase.

L'arrêt brutal du zuclopenthixol peut être accompagné de symptômes de sevrage. Les symptômes les plus fréquents sont : nausée, vomissement, anorexie, diarrhée, rhinorrhée, sueur, myalgies, paresthésies, insomnie, impatience, anxiété et agitation. Les patients peuvent aussi présenter des vertiges, une sensation alternée de chaud et de froid et des tremblements.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Hypothermie, fièvre, asthénie, malaise, réaction au site d'injection.
Investigations	Prise ou perte de poids, allongement de l'espace QT, augmentation de la créatine phosphokinase.

L'arrêt brutal du zuclopenthixol peut être accompagné de symptômes de sevrage. Les symptômes les plus fréquents sont : nausée, vomissement, anorexie, diarrhée, rhinorrhée, sueur, myalgies, paresthésies, insomnie, impatience, anxiété et agitation. Les patients peuvent aussi présenter des vertiges, une sensation alternée de chaud et de froid et des tremblements.

Rectificatif du 13/05/2011	
4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi	
[…] Prudence : - chez les sujets âgés en raison de leur importante sensibilité (sédation et hypotension) ; - dans les affections cardio-vasculaires graves, en raison des modifications hémodynamiques, en particulier l'hypotension ; - dans les insuffisances rénales ou hépatiques, en raison du risque de surdosage ~~;~~ - ~~chez les patients diabétiques : réajustement éventuel du traitement~~ - chez les parkinsoniens nécessitant impérativement un traitement neuroleptique. La prise de la tension oculaire est recommandée avant tout traitement prolongé et au cours de celui-ci si des troubles de la vision apparaissent. ~~Accident vasculaire cérébral : dans des études cliniques randomisées versus placebo réalisées chez des patients âgés atteints de démence et traités avec certains antipsychotiques atypiques, il a été observé un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral comparé au placebo. Le mécanisme d'une telle augmentation de risque n'est pas connu. Une élévation du risque avec d'autres antipsychotiques ou chez d'autres populations de patients ne peut être exclue. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.~~ […]	[…] Prudence : - chez les sujets âgés en raison de leur importante sensibilité (sédation et hypotension) ; - dans les affections cardio-vasculaires graves, en raison des modifications hémodynamiques, en particulier l'hypotension ; - dans les insuffisances rénales ou hépatiques, en raison du risque de surdosage ; - chez les parkinsoniens nécessitant impérativement un traitement neuroleptique. La prise de la tension oculaire est recommandée avant tout traitement prolongé et au cours de celui-ci si des troubles de la vision apparaissent. […] Des cas d'hyperglycémie ou d'intolérance au glucose et la survenue ou l'exacerbation d'un diabète ont été rapportés chez des patients traités par des antipsychotiques (voir Effets indésirables). Les patients traités par CLOPIXOL ACTION PROLONGEE doivent faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conforme aux recommandations sur le suivi cardio-métabolique en vigueur. Il est recommandé de porter une attention particulière aux patients diabétiques ou ayant des facteurs de risque de diabète et de réajuster

	éventuellement le traitement antidiabétique. Des cas de thromboembolie veineuse (TEV) ont été rapportés avec les antipsychotiques. Etant donné que les patients traités par antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tous les facteurs de risque de survenue de TEV doivent être identifiés avant et au cours du traitement par CLOPIXOL ACTION PROLONGEE et des mesures préventives doivent être prises le cas échéant. Personnes âgées : *Accident vasculaire cérébral :* Dans des études cliniques randomisées versus placebo réalisées chez des patients âgés atteints de démence et traités avec certains antipsychotiques atypiques, il a été observé un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral comparé au placebo. Le mécanisme d'une telle augmentation de risque n'est pas connu. Une élévation du risque avec d'autres antipsychotiques ou chez d'autres populations de patients ne peut être exclue. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral. *Augmentation de la mortalité chez les patients âgés atteints de démence :* les résultats de deux études observationnelles menées chez un grand nombre de patients ont montré que les patients âgés atteints de démence et traités par antipsychotiques présentent une faible augmentation du risque de mortalité comparés à ceux qui ne sont pas traités. Les données disponibles sont insuffisantes pour établir une estimation précise de ce risque et la cause de cette augmentation est inconnue. CLOPIXOL n'est pas autorisé dans le traitement des troubles du comportement liés à la démence.
4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	
Associations déconseillées […] ● **Antiparkinsoniens dopaminergiques (amantadine, apomorphine, bromocriptine, entacapone, lisuride, pergolide, piribédil, ropinirole, sélégiline)** Antagonisme réciproque du dopaminergique et des neuroleptiques. Le	**Associations déconseillées** […] ● **Antiparkinsoniens dopaminergiques (amantadine, apomorphine, bromocriptine, entacapone, lisuride, pergolide, piribédil, pramipexole, rasagiline, ropinirole, sélégiline)** Antagonisme réciproque du dopaminergique et des neuroleptiques. Le

<table>
<tr>
<td>dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques chez le patient parkinsonien traité par dopaminergiques, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (leur arrêt brutal expose à un risque de « syndrome malin des neuroleptiques »).

[…]</td>
<td>dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques chez le patient parkinsonien traité par dopaminergiques, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (leur arrêt brutal expose à un risque de « syndrome malin des neuroleptiques »).

[…]</td>
</tr>
<tr>
<td colspan="2">4.8 Effets indésirables</td>
</tr>
<tr>
<td>~~Affections endocriniennes :~~
- ~~Impuissance.~~
- ~~Aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie, hyperprolactinémie.~~

~~Troubles du métabolisme et de la nutrition :~~
- ~~Prise de poids.~~

~~Affections psychiatriques :~~
- ~~Frigidité.~~

~~Affections du système nerveux :~~
- ~~Sédation ou somnolence.~~
- ~~Dyskinésies précoces (torticolis spasmodique, crises oculogyres, trismus…) cédant à l'administration d'un antiparkinsonien anticholinergique.~~
- ~~Syndrome extrapyramidal cédant partiellement aux antiparkinsoniens anticholinergiques.~~
- ~~Dyskinésies tardives qui pourraient être observées, comme avec tous les neuroleptiques, au cours de cures prolongées : les antiparkinsoniens anticholinergiques sont sans action ou peuvent provoquer une aggravation.~~
- ~~Syndrome malin des neuroleptiques (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).~~

~~Affections oculaires :~~
- ~~Troubles de l'accommodation visuelle.~~</td>
<td>La majorité des effets indésirables sont dose-dépendants. La fréquence et la sévérité de ces effets sont plus prononcées en début de traitement et s'estompent par la suite.

Des effets extrapyramidaux peuvent avoir lieu, surtout en début de traitement. Dans la plupart des cas, ces effets indésirables peuvent être contrôlés de façon satisfaisante en diminuant la posologie et/ou en administrant des antiparkinsoniens anticholinergiques.

L'utilisation d'antiparkinsoniens anticholinergiques n'est pas recommandée en prophylaxie de routine. Les médicaments antiparkinsoniens n'ont pas d'action sur les dyskinésies tardives et peuvent provoquer leur aggravation. Il est recommandé de diminuer la posologie ou, lorsque c'est possible, d'interrompre le traitement par le zuclopenthixol.

Les fréquences des effets indésirables ci-dessous sont indéterminées (ne peuvent être estimées sur la base des données disponibles issues des essais cliniques, des données de la littérature et des notifications spontanées).

<table>
<tr><td>Affections hématologiques et du système lymphatique</td><td>Leucopénie, neutropénie, agranulocytose, thrombocytopénie.</td></tr>
<tr><td>Affections du système immunitaire</td><td>Hypersensibilité, réactions anaphylactiques.</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
</table>

~~Affections cardiaques :~~
- ~~Hypotension orthostatique.~~
- ~~Allongement de l'espace QT (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).~~
- ~~Arythmies ventriculaires telles que torsades de pointes, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, arrêt cardiaque (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).~~
- ~~Mort subite inexpliquée (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).~~

~~Affections gastro-intestinales :~~
- ~~Sécheresse de la bouche, constipation.~~

~~Affections hépatobiliaires :~~
- ~~Altération modérée et transitoire des fonctions hépatiques. Des cas isolés d'hépatites, avec ou sans ictère, ont été rapportés avec ce produit.~~

~~Affection du rein et des voies urinaires :~~
- ~~Rétention urinaire.~~

Affections endocriniennes	Hyperprolactinémie.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Augmentation ou diminution de l'appétit, hyperlipidémie, hyperglycémie, intolérance au glucose.
Affections psychiatriques	Apathie, confusion, diminution de la libido, insomnie, rêves anormaux, dépression, agitation, anxiété, nervosité.
Affections du système nerveux	Convulsion, akathisie, dyskinésie, dyskinésie tardive, dystonie, syndrome extrapyramidal ou parkinsonisme (à type de tremblements, hyperkinésie, hypokinésie, hypertonie, hyperréflexie), trouble de l'élocution, somnolence, syncope, sensation vertigineuse, troubles de la marche, ataxie, hypotonie, syndrome malin des neuroleptiques.
Affections oculaires	Crise oculogyre, trouble de l'accommodation, troubles visuels.
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige.
Affections cardiaques	Tachycardie ventriculaire, torsades de pointe, arrêt cardiaque, mort subite inexpliquée.
Affections vasculaires	Hypotension, thromboembolie veineuse (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée.
Affections gastro-intestinales	Hypersalivation, bouche sèche, douleurs abdominales, nausées, vomissement, diarrhée, constipation parfois opiniâtre.
Affections hépatobiliaires	Anomalie du bilan hépatique, ictère, hépatite.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit, hyperhidrose, éruption cutanée, à type de rash, érythème.

Affections musculo-squelettiques et systémiques	Rigidité musculaire, torticolis, trismus, myalgie.
Affections du rein et des voies urinaires	Rétention urinaire, trouble de la miction.
Affections des organes de reproduction et du sein	Gynécomastie, galactorrhée, trouble de l'éjaculation, trouble de l'érection, priapisme, troubles de l'orgasme chez la femme, aménorrhée.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration, réaction au site d'injection	Hypothermie, fièvre, asthénie, malaise, réaction au site d'injection.
Investigations	Prise ou perte de poids, allongement de l'espace QT, augmentation de la créatine phosphokinase.

L'arrêt brutal du zuclopenthixol peut être accompagné de symptômes de sevrage. Les symptômes les plus fréquents sont : nausée, vomissement, anorexie, diarrhée, rhinorrhée, sueur, myalgies, paresthésies, insomnie, impatience, anxiété et agitation. Les patients peuvent aussi présenter des vertiges, une sensation alternée de chaud et de froid et des tremblements.